

Борисова Юлия Юрьевна

**АРЕНОФОСФЕПИНЫ С ТРЕХ-, ЧЕТЫРЕХ- И ПЯТИ-
КООРДИНИРОВАННЫМ АТОМОМ ФОСФОРА. СИНТЕЗ И
НЕКОТОРЫЕ РЕАКЦИИ**

02.00.08 – химия элементоорганических соединений

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Казань-2006

Работа выполнена на кафедре высокомолекулярных и элементоорганических соединений Химического института им. А.М.Бутлерова Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования “Казанский государственный университет им. В.И. Ульянова-Ленина” Министерства образования и науки Российской Федерации

Научный руководитель:	доктор химических наук, профессор Коновалова Ирина Вадимовна
Научный консультант:	доктор химических наук, профессор Миронов Владимир Федорович
Официальные оппоненты	доктор химических наук, профессор Пудовик Михаил Аркадьевич кандидат химических наук Сахибуллина Виктория Григорьевна
Ведущая организация	Казанский государственный технологический университет

Защита состоится 21 сентября 2006 г. в 14.00 ч на заседании Диссертационного совета К 212.081.04 по химическим наукам при Казанском государственном университете им. В.И. Ульянова-Ленина по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18, Химический институт им. А.М.Бутлерова, Бутлеровская аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке им. Н.И. Лобачевского Казанского государственного университета.

Отзывы на автореферат просим направлять по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18, Казанский государственный университет, Научная часть.

Автореферат разослан 21 августа 2006г.

Ученый секретарь
Диссертационного Совета
кандидат химических наук, доцент

Л.Г.Шайдарова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Работа направлена на решение одной из важных проблем современного органического синтеза, включающей дизайн новых гетероциклических систем и разработку реакций для целенаправленного получения веществ с заданными (в том числе практически полезными) свойствами. Одним из перспективных подходов для решения этой проблемы является синтез полифункционально замещенных Р(III)-гетероциклических структур, способных либо самостоятельно, либо под действием соединений с активированными кратными связями приводить к необычным кольчатым системам, труднодоступным для получения иными методами. Особенно важны циклические системы, содержащие макроэргические ангидридные связи, такие как смешанные производные фосфористой и карбоновой кислот. Открытоцепные и циклические структуры с макроэргическими связями Р–О–С(О) играют огромную роль в биоэнергетике клетки, в частности стадии гликолиза (окисление глицеральдегид-3-фосфат дегидрогеназой и др.). Среди такого типа соединений циклические производные менее всего исследованы. Одновременное присутствие нуклеофильного атома фосфора и легко уходящей карбоксильной группы создает необходимые предпосылки для использования смешанных циклических ангидридов фосфористой и карбоновой кислот в реакциях с соединениями, содержащими активированные кратные связи. В результате таких реакций образуются новые циклические структуры с увеличенным по сравнению с исходным соединением циклическим остовом. Следует также отметить, что присутствие нескольких функциональных групп в одной молекуле приводит к реализации самых разнообразных превращений, весьма чувствительных к условиям проведения реакции, наличию третьих реагентов и т. д. Это позволяет в определенной мере прогнозировать свойства указанных систем и добиваться желаемого синтетического результата. Создание методологии использования таких фосфорсодержащих гетероциклов в органическом синтезе является актуальной задачей.

Целью работы является разработка методологических подходов к использованию циклических фосфорилированных производных гидрокси- и аминокарбоновых кислот и родственных соединений в синтезе новых типов Р-гетероциклов на основе оригинальных реакций расширения и сужения Р(III)-гетероциклов под действием соединений с активированными кратными связями.

Научная новизна работы. В работе разработаны методологические подходы к синтезу новых Р(III, IV, V)-гетероциклов на основе природных гидрокси- и аминокарбоновых кислот. Впервые проведено систематическое исследование реакций циклических фосфорилированных производных 3-метил-, 4-метил-, 4-хлор-, 5-хлорсалициловой, 2-гидрокси-, 2-гидрокси-6-метилникотиновой, 3-гидроксипиколиновой, N-фенилантраниловой кислот, содержащих различные экзоциклические заместители у атома фосфора, с гексафторацетоном, хлоралем, этиловыми эфирами бензоилмуравьиной и пировиноградной кислот, тетрафторпропиловым эфиром 4-хлорбензилиденмалоновой кислоты, дибензоилом и фенантренином. Выявлены условия и реагенты, позволяющие целенаправленно получать 1,3,2- и 1,4,2-диоксафосфепины, 1,3,2-оксазафосфепины, а также 1,2-азафосфепины с высокой степенью регио- и стереоселективности. Установлен ряд особенностей в свойствах фосфепинов, аннелированных с пиридиновым кольцом, в частности

склонность к переносу алкильного заместителя от атома фосфора к атому азота и высокая чувствительность к гидролизу.

В работе предложено использование реакций гидролиза полученных семичленных Р-гетероциклов в синтезе функционализированных фторированных гидроксикетонов, труднодоступных для получения иными методами. Вовлечение последних в реакции фосфорилирования позволило получить новые функционально замещенные производные Р(III) – 2-R-4,5-дигидро-4,4-бис(трифторметил)-5-оксобензо[*d*]-1,3,2-диоксафосфепины, которые содержат активированную карбонильную группу в γ -положении к атому фосфора. Выявлена необычная особенность таких систем – достаточная устойчивость, граничащая со склонностью к внутримолекулярным процессам циклизации. Обнаружено также, что новые Р-производные способны к реализации самых разнообразных превращений под действием реагентов с активированными кратными связями, в частности к образованию спирофосфоранов «пропеллерного» (фосфатранового) типа.

Практическая значимость работы. Разработаны эффективные подходы регио- и стереоселективного синтеза новых полифункциональных семичленных Р-гетероциклов, которые являются Р-аналогами биологически активных природных соединений с антидепрессантными, противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами. Они также перспективны в качестве полифункциональных лигандов нового типа в синтезе металлокомплексов, обладающих каталитической активностью в различных реакциях. Многообещающим является использование полученных фосфорных гетероциклов для синтеза функционализированных органических соединений ароматического и гетероциклического рядов, в частности фторированных гидроксикетонов.

Апробация работы и публикации. Основные результаты диссертации изложены в 5 статьях, опубликованных в центральных российских изданиях и в сборниках научных трудов, а также в тезисах 14 докладов. Материалы диссертации докладывались и обсуждались на XVII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Казань, 2003 г), XVI Международной конференции по химии фосфора (ICCP-XVI) (July 4-9, 2004, Birmingham, UK), XIII Российской студенческой научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2003), VII, VIII молодежных научных школах-конференциях по органической химии (Екатеринбург, 2004 и Казань, 2005), Всероссийской конференции «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов» (Саратов, 2004), Международной конференции «Modern Trends in organoelement and polymer chemistry» (Moscow, 2004), IV Международном Менделеевском конкурсе научных исследований молодых ученых по химии и химической технологии (Москва, 2004), 4th Fourth International Youth Conference on Organic Synthesis (St.-Petersburg, 2005), International Symposium «Advances in Science for Drug Discovery» (Moscow, 2005), III, V научных конференциях молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского государственного университета «Материалы и технологии XXI века» (Казань, 2003 и 2005), итоговой научной конференции КГУ и ИОФХ КазНЦ РАН (Казань, 2006), юбилейной научной сессии, посвященной 90-летию со дня рождения чл.-корр. РАН проф. А.Н.Пудовика (Казань, 2006), 3-й Международной конференции «Химия и биологическая активность азотсодержащих гетероциклов» (Черноголовка, 2006) и Международной конференции «Ор-

ганическая химия от Бутлерова и Бейльштейна до современности» (С.-Петербург, 2006).

Работа выполнена на кафедре высокомолекулярных и элементоорганических соединений Химического института им. А.М.Бутлерова Казанского государственного университета им. В.И. Ульянова-Ленина в соответствии с темой Министерства образования и науки РФ «Теоретическое и экспериментальное исследование взаимосвязи структуры и реакционной способности органических соединений фосфора различной координации, а также производных других непереходных элементов и разработка на его основе эффективных методов синтеза новых типов веществ» (рег. № 01200106137). Работа поддержана также грантами «Университеты России» (№ УР. 05.01.006, УР. 05.01.080), программой Президента РФ по поддержке ведущих научных школ (гранты № 00-15-97-424, НШ-750.2003.3) и совместной программой CRDF и Министерства образования РФ «Фундаментальные исследования и высшее образование» (REC-007).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 188 страницах, содержит 30 таблиц, 44 рисунков и состоит из введения, трех глав, выводов, списка цитируемой литературы. Первая глава представляет собой литературный обзор на тему «Реакционная способность циклических производных трехвалентного фосфора», в котором показано разнообразие процессов, протекающих с участием фосфорсодержащих циклических соединений (охвачен период 1999-2006 гг.). Вторая глава посвящена обсуждению полученных экспериментальных результатов. Третья глава содержит описание проведенных экспериментов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

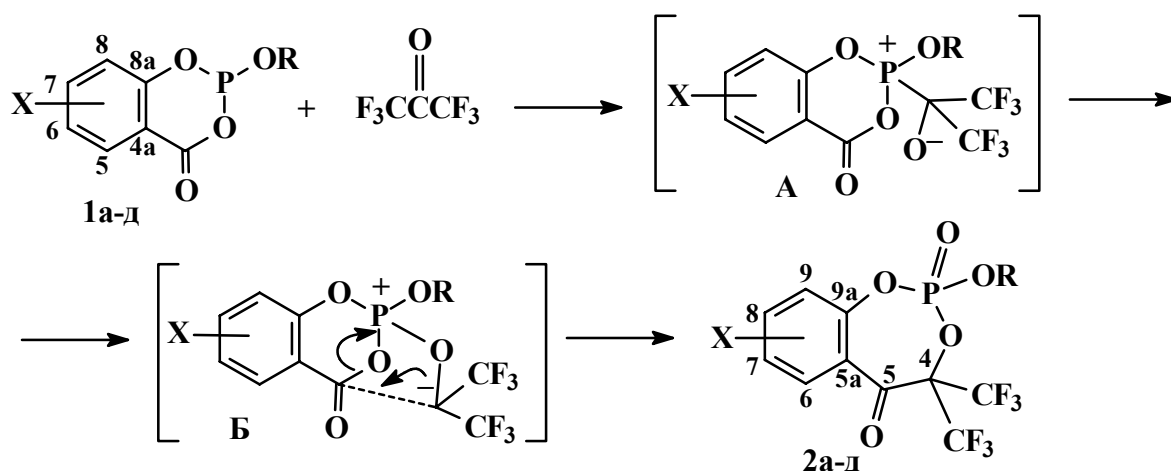
Синтез и исследование элементоорганических гетероциклов, содержащих атом фосфора в различной координации, особенно актуальны в последнее время благодаря широким возможностям практического использования в медицине, фармакологии, в различных областях сельского хозяйства, а также в органическом синтезе. Среди них выделяются гетероциклы, содержащие макроэргические связи, такие как Р-О-С(О), перспективные для полифункционализации органических соединений, то есть одновременного выполнения нескольких синтетических операций (например, ацилирование, фосфорилирование, конденсация). К таким соединениям относятся фосфорилированные производные гидрокси- и аминокарбоновых кислот (салициловой, гидроксиникотиновой, гидроксипиколиновой, антраниловой), применяемые в последнее время в синтезе устойчивых семичленных гетероциклов – фосфепинов. Основной задачей, при этом, является разработка эффективных регио- и стереоселективных методов синтеза новых полифункциональных Р-гетероциклов с желаемой структурой и заданными свойствами.

Учитывая несомненную перспективность, большую теоретическую и практическую значимость таких соединений, мы сосредоточились на использовании производных гетероциклического ряда в синтезе новых типов Р-гетероциклов, в том числе под действием соединений с активированными кратными связями.

1. Взаимодействие замещенных бензо[*d*]-1,3,2-диоксафосфоринов с гексафторацетоном и хлоралем

Бензо[*d*]-1,3,2-диоксафосфорин-4-оны (**1а-д**), содержащие заместитель в бензофрагменте, синтезированы реакциями фосфорилирования спиртов салицилхлорфосфитами в присутствии триэтиламина. Их строение подтверждено методами ИК, ЯМР ^{31}P , ^1H спектроскопии, состав – данными масс-спектрометрии.

Впервые показано, что хлор- и метилзамещенные в бензофрагменте салицилфосфиты (**1а-д**) способны в мягких условиях образовывать производные бензо[*d*]-1,3,2-диоксафосфепинов (**2а-д**) с высокой региоселективностью. Их строение подтверждено спектральными методами, состав – данными элементного анализа. Соединения (**2а, 2в**) – кристаллические вещества, остальные фосфепины – густые жидкости. Можно предположить, что реакция начинается с нуклеофильной атаки атома фосфора соединения (**1**) на углерод карбонильной группы второго реагента с образованием биполярного иона (А), который далее претерпевает перегруппировку в ион со связью $\text{P}^+-\text{O}-\text{C}^-$ (Б). Последующее нуклеофильное замещение у карбонильного атома углерода приводит к конечному продукту реакции (**2**).



$\text{R} = \text{Me}$, $\text{X} = 6\text{-Cl}$ (**1а**); $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CHF}_2$, 6-Cl (**1б**); Me , 7-Cl (**1в**); Et , 7-Me (**1г**); Et , 8-Me (**1д**);
 $\text{R} = \text{Me}$, $\text{X} = 7\text{-Cl}$ (**2а**); $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CHF}_2$, 7-Cl (**2б**); Me , 8-Cl (**2в**); Et , 8-Me (**2г**); Et , 9-Me (**2д**)

Данные рентгеноструктурного анализа также подтверждают структуру фосфепинов (**2а, 2в**) (рис. 1, 2).

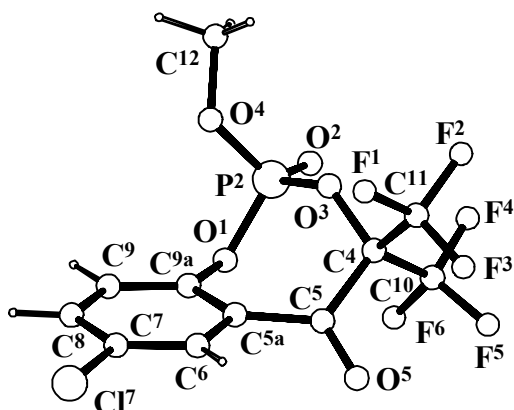


Рис. 1. Геометрия молекулы (**2а**).

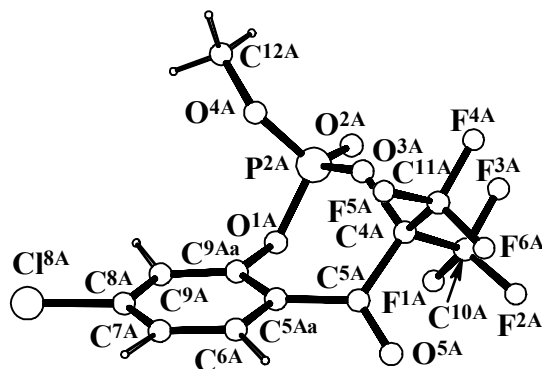


Рис. 2. Геометрия молекулы (**2в**).

Молекула соединения (**2в**) отличается от молекулы **2а** только положением заместителя – атома хлора – в конденсированном бензольном кольце, однако это влечет существенное изменение кристаллической структуры. В асимметрической

части элементарной ячейки триклинного кристалла соединения (**2в**) находятся две независимые молекулы фосфепина (на рис. 2 показана одна из них), причем конфигурация атома фосфора в них противоположна. Конформация гетероциклов независимых молекул (**2в**) и молекулы (**2а**) – искаженная ванна с плоским фрагментом $O^1C^{9a}C^{5a}C^5$, от которого атомы P^2 , O^3 и C^4 отклонены в одну сторону на различные расстояния. Фосфорильная группа находится в псевдоэкваториальном положении, а метоксигруппа – в псевдоаксиальном.

Гидролиз фосфепина (**2б**), проведенный в водно-спиртовой среде при нагревании (60°C), приводит к образованию фторсодержащего гидроксикетона (**3**).

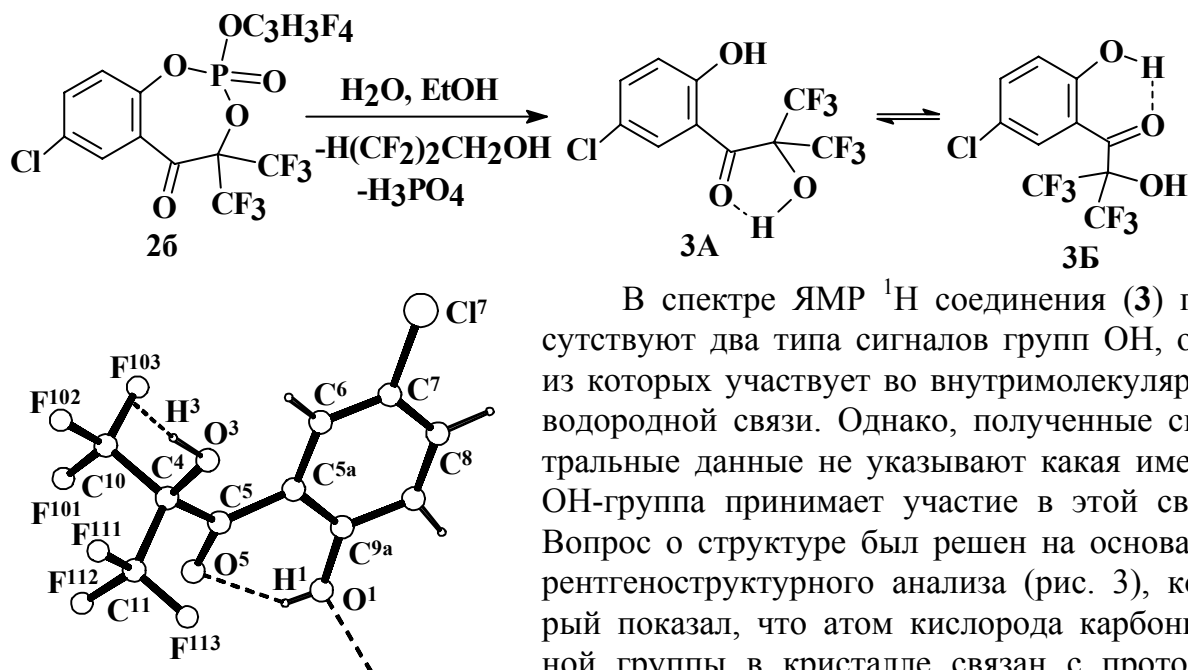
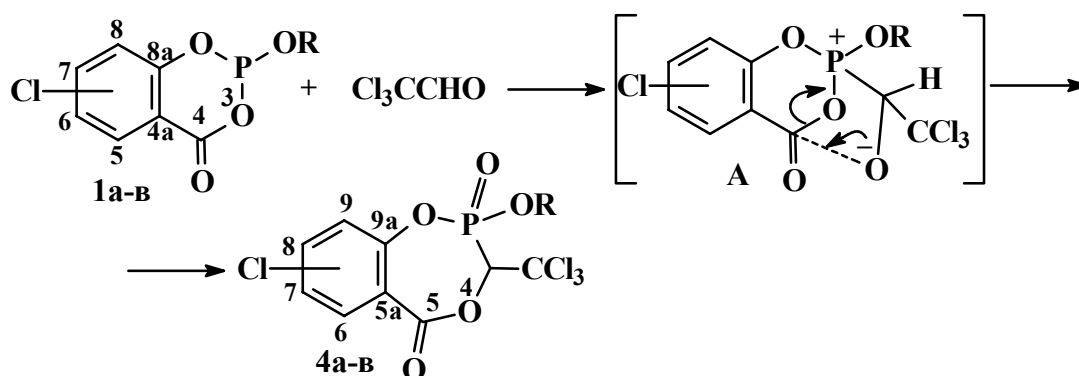


Рис. 3. Геометрия кетона (**3**).

В спектре ЯМР ^1H соединения (**3**) присутствуют два типа сигналов групп OH , одна из которых участвует во внутримолекулярной водородной связи. Однако, полученные спектральные данные не указывают какая именно OH -группа принимает участие в этой связи. Вопрос о структуре был решен на основании рентгеноструктурного анализа (рис. 3), который показал, что атом кислорода карбонильной группы в кристалле связан с протоном гидроксильной группы O^1-H^1 (форма **Б**).

Впервые показано, что хлорзамещенные в бензофрагменте фосфиты (**1а-в**) способны в мягких условиях (CH_2Cl_2 , 20°C) образовывать с хлоралем производные бензо[*d*]-1,4,2-диоксафосфепинов (**4а-в**) с высокой регио- и стереоселективностью. По-видимому, реакция включает нуклеофильную атаку атома P на электрофильный атом углерода хлорала (промежуточный биполярный ион **А**). Последующая нуклеофильная атака алкоксид-аниона на эндоциклический карбонильный углерод приводит к образованию соединений (**4а-в**).



R = Me, X = 6-Cl (1a); CH₂CF₂CHF₂, 6-Cl (1б); Me, 7-Cl (1в);

R = Me, X = 7-Cl (4a); CH₂CF₂CHF₂, 7-Cl (4б); Me, 8-Cl (4в)

Структура выделенных соединений (**4а-в**) [сольваты с молекулой бензола (**4а**) и CCl₄ (**4б**)] была подтверждена методом РСА (рис. 4, 5).

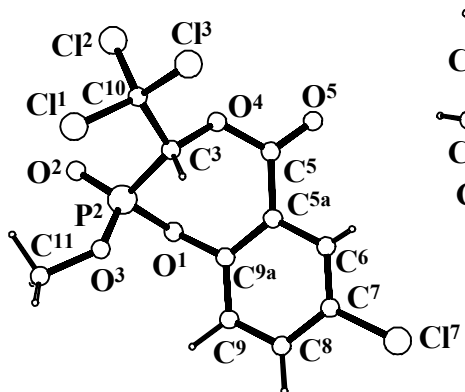


Рис. 4. Геометрия сольвата молекулы (**4а**) с бензолом.

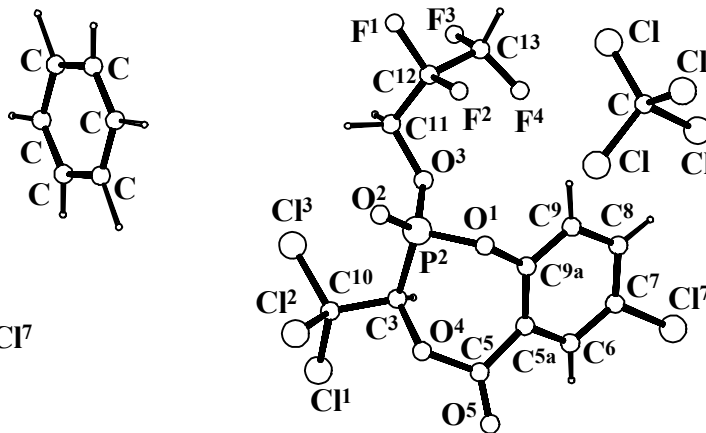


Рис. 5. Геометрия сольвата молекулы (**4б**) с CCl₄.

Введение донорного метильного заместителя в бензофрагмент салицилфосфитов (**1г, д**) привело к реализации двух направлений в реакции с хлоралем. Первое направление (преимущественное) приводит, так же как и в случае хлорпроизводных салицилфосфитов (**1а-в**), к образованию 1,4,2-диоксафосфепинов (**4г, 4д**) с высокой степенью стереоселективности (δ_r 11.1-11.4 м.д.). Второе направление – это образование открытоцепных винилфосфатов (**5а,б**) (продуктов реакции Перкова) (δ_r –12.1 ÷ –13.2 м.д.) в очень мягких условиях. Строение соединений (**4, 5**) доказано методами ЯМР ¹³C, ¹H, ³¹P и ИКС.

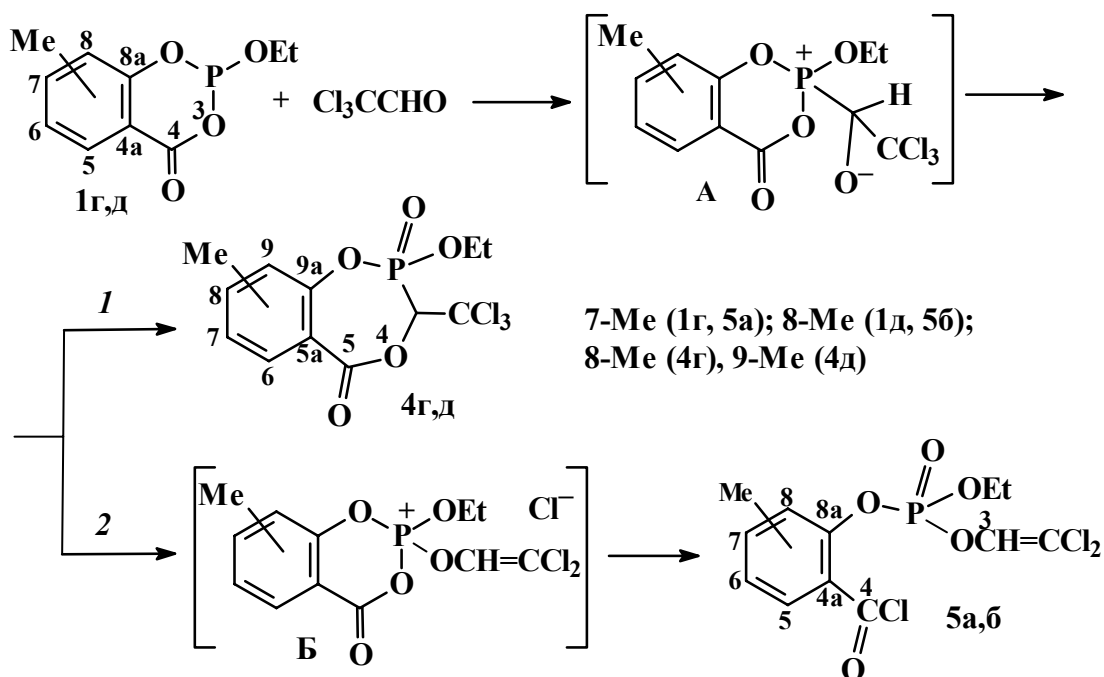
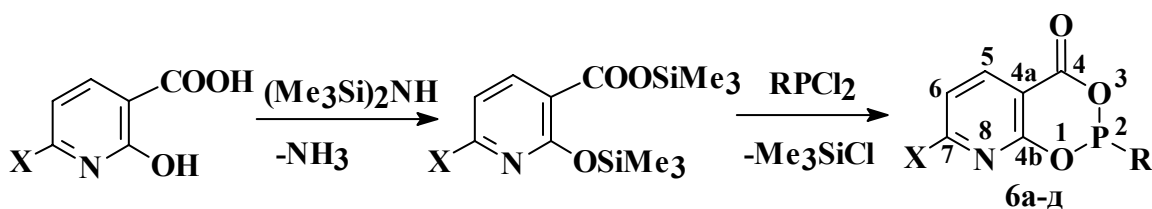


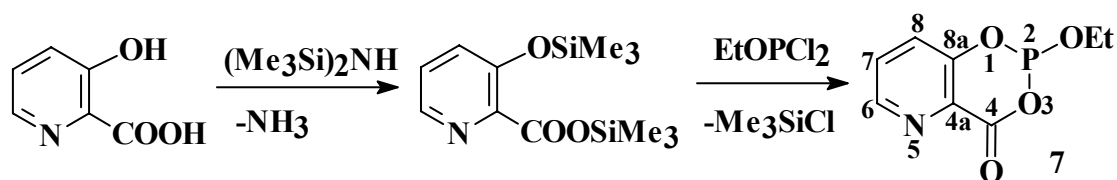
Схема реакции, так же как и в предыдущих случаях, включает образование биполярного иона (А), который далее может стабилизироваться двумя путями – за счет внутримолекулярного нуклеофильного замещения у карбонильного атома углерода с последующим образованием продуктов расширения исходного гетероцикла (4г, д) (направление 1) и за счет перегруппировки в квазифосфониевую соль (Б) с последующим раскрытием фосфоринанового цикла, приводящим к винилфосфатам (5а, б) (направление 2).

2. Взаимодействие 1,3,2-диоксафосфинопиридинов с гексафторацетоном

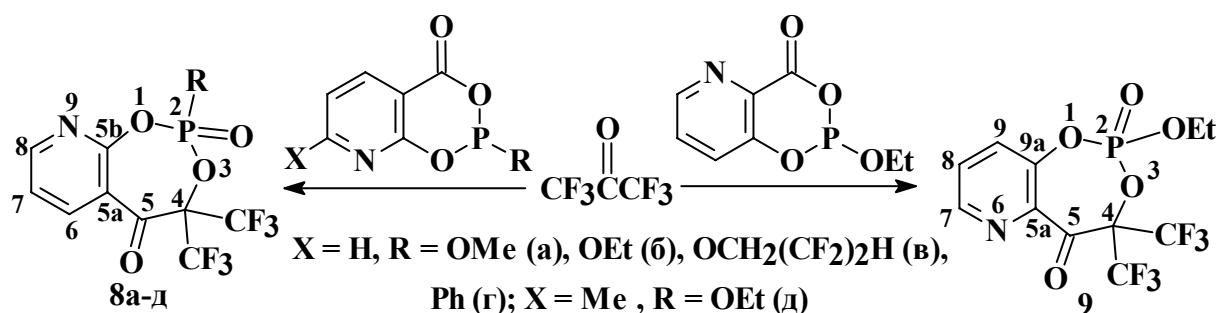
Более сложными объектами являются циклические фосфорилированные производные природных гидросиникотиновой и гидросипиколиновой кислот, поскольку они содержат дополнительный реакционный центр – атом азота. Использовать методы прямого фосфорилирования, как при синтезе салицилфосфитов, оказалось нецелесообразным из-за конкуренции атома N фосфита с обычно используемым основанием для связывания HCl. Нами установлено, что более оптимальным является фосфорилирование ди-*O*-триметилсилильных производных гидроксикислот, которые легко получают силилированием гексаметилдисилазаном. В спектре ЯМР ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ соединений (6а-д) атом фосфора резонирует в характерной области [δ_{P} 121.8-123.0 и 156.1 м.д. (6г)]. Аналогичным образом на основе 3-гидросипиколиновой кислоты был получен пиридофосфоринон (7) (δ_{P} 126.3 м.д.). Строение полученных фосфоринов (6а-д, 7) подтверждено методами ИКС и ЯМР ^1H , состав – масс-спектрометрией.



X = H, R = OMe (а), OEt (б), OCH₂(CF₂)₂H (в), Ph (г); X = Me, R = OEt (д)



Взаимодействие фосфоринов (**6а-д**, **7**) с гексафторацетоном приводит к образованию 1,3,2-диоксафосфоринопиридинов (**8а-д**, **9**) [δ_P $-12.5 \div -15.2$ и 17.8 м.д. (**8г**)]. Эти соединения идентифицированы методами ЯМР ^{13}C , ^1H , ^{19}F и ИКС, состав подтвержден элементным анализом. По-видимому, взаимодействие фосфоринов (**6а-д**, **7**) с гексафторацетоном протекает по схеме, аналогичной реакции салицилфосфитов (**1а-д**), и включает образование иона (А) с последующей перегруппировкой $\text{P}-\text{C}-\text{O} \rightarrow \text{P}-\text{O}-\text{C}$. В случае 2-этокси-2,5-диоксо-4,4-бис(трифторметил)-4,5-дигидро-1,3,2-диоксафосфеино[6,7-*b*]пиридина (**9**) был получен монокристалл (из CDCl_3), пригодный для исследования рентгеноструктурным анализом (рис. 6).



Конформация семичленного гетероцикла молекулы (**9**) – искаженная ванна. Он имеет плоский четырехатомный фрагмент $\text{O}^1\text{C}^{9a}\text{C}^{5a}\text{C}^5$, конденсированный с пиридиновым кольцом, а атомы P^2 , O^3 и C^4 отклоняются от этой плоскости в одну сторону на разные расстояния. Фосфорильная группа находится в псевдоэкваториальном положении, а метоксигруппа – в псевдоаксиальном.

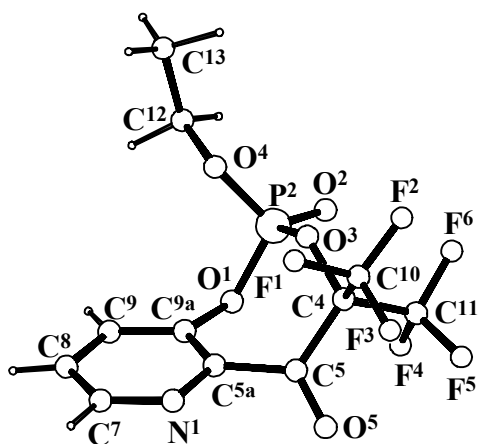
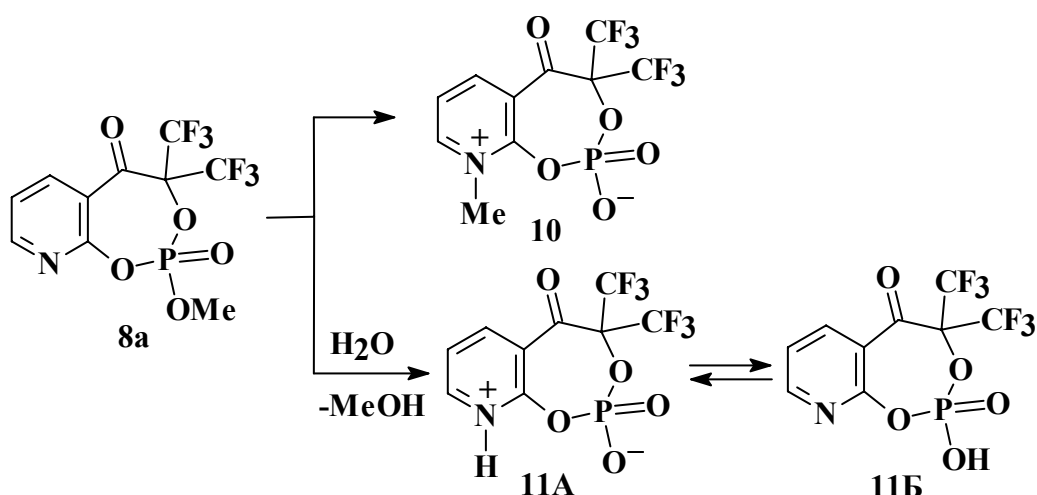


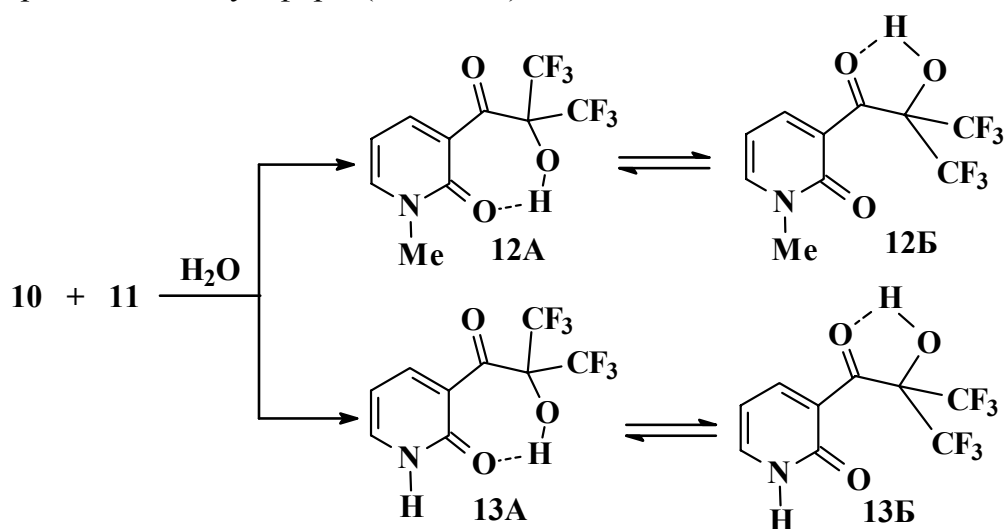
Рис. 6. Геометрия фосфепина (**9**).

Соединение (**8а**) оказалось очень неустойчивым как само по себе, так и по отношению к влаге воздуха. Уже в процессе выделения (кристаллизацией из метиленхлорида или осаждением ацетоном из метиленхлорида) или при хранении оно достаточно быстро превращается в соединения (**10**) и (**11**), строение которых было установлено на основании данных спектроскопии ЯМР ^1H , $^{13}\text{C}-\{^1\text{H}\}$, ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P и ИКС. Надо сказать, что в целом величины химических сдвигов углеродов пиридинового кольца в фосфепине (**11**), а также величины констант $^1J_{\text{HC}}$ лучше согласуются с незаря-

женной структурой (**11Б**), нежели с цвиттер-ионной формой (**11А**).



Соединения (**10**, **11**) оказались весьма чувствительными к гидролизу. Если полученную в результате реакции смесь сразу обрабатывать водным ацетоном, то кристаллизацией удастся выделить продукт, не содержащий фосфора. На основании данных ЯМР ^1H и ^{13}C продукту гидролиза была приписана структура 1-метил-3-(2-гидрокси-1-оксо-2-трифторметил-3,3,3-трифторпроп-1-ил)-пиридин-2-она (**12**). Положение сигналов в спектре ЯМР ^1H пиридинона (**12**) достаточно сильно зависит от растворителя. Так, разница в химических сдвигах протонов $\text{H}^{4,6}$ в CDCl_3 $\Delta(\delta_{\text{H}4} - \delta_{\text{H}6}) = 0.33$ м.д., тогда как в ацетоне $\Delta = 0.07$ м.д. Это может быть связано с изменением системы водородных связей в молекуле, например, с изменением положения равновесия двух форм (**12A**, **12B**).



Дробной кристаллизацией удастся также получить фракции кристаллов, обогащенных (70-80 %) соединением (**13**). Так же как и в случае соединения (**12**), положение сигналов в спектре ЯМР ^1H пиридин-2-она (**13**) зависит от растворителя и связано с реализацией различных типов водородных связей и обменными процессами. Строение соединения (**12**) также было установлено методом рентгеноструктурного анализа (рис. 7).

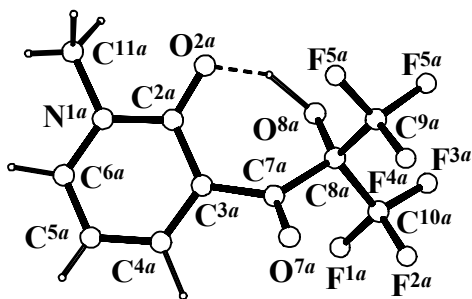
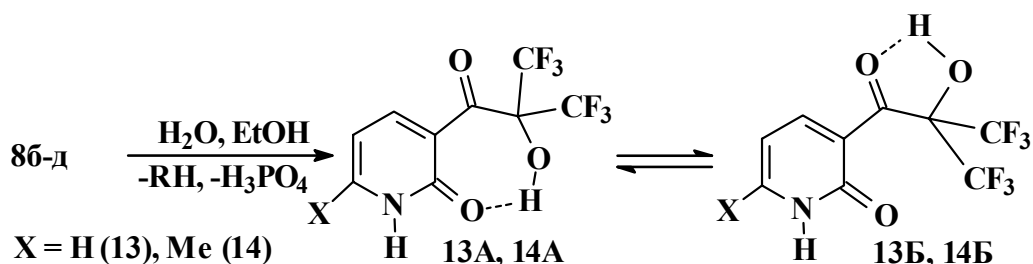


Рис. 7. Геометрия молекулы соединения (12) в кристалле (показана одна из двух независимых молекул).

Гидролиз фосфепинов (**86-д**), проведенный в водно-спиртовой среде при нагревании (60°C), приводит также к образованию фторсодержащих производных пиридинона-2 (**13**) и (**14**). Интересно отметить, что при гидролизе пиридофосфепинов (**86-д**) образуется NH-форма пиридинона-2, а не OH-форма как в случае с бензо[*d*]-1,3,2-диоксафосфепином (**26**).



Пиридин-2-оновая структура соединений (**13**, **14**) подтверждается методами ЯМР ^{13}C , $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$, ^1H и ИК спектроскопии, а также рентгеноструктурным анализом (рис. 8, 9).

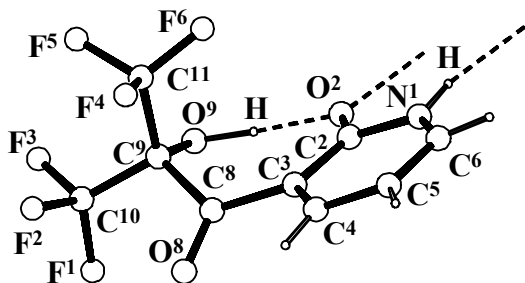


Рис. 8. Геометрия молекулы (**13**).

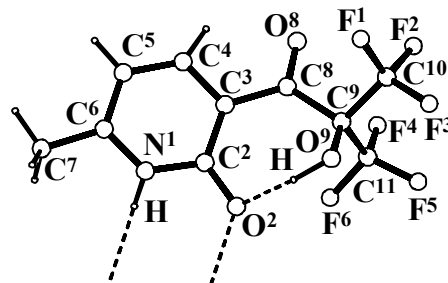
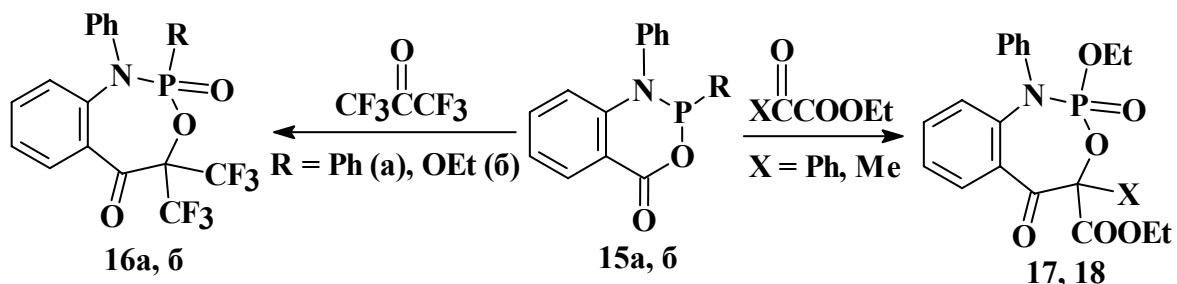


Рис. 9. Геометрия молекулы (**14**).

3. Реакции 2-R-бензо[*d*]-1,3,2-оксазафосфорин-8-онов с соединениями, содержащими активированные связи C=O и C=C

2-R-Бензо[*d*]-1,3,2-оксазафосфорин-8-оны (**15а**, **б**), содержащие атом азота в фосфорсодержащем гетероцикле, синтезированы фосфорилированием N-фенилантраниловой кислоты дихлорфосфитами (или фенилдихлорфосфином) в присутствии триэтиламина. Строение соединений (**15а**, **б**) подтверждено методами спектроскопии ЯМР ^{31}P , ^1H , ИКС, состав – данными элементного анализа. Установлено, что реакции 1,3,2-оксазафосоринов (**15а**, **б**) с карбонильными соединениями, такими как гексафторацетон, этиловые эфиры бензоилмуравьиной и пировиноградной кислот, достаточно легко приводят к образованию 1,3,2-оксазафосфепинов. При этом

соединения (**16a**, **б**) были получены с высокой регио- и стереоселективностью [δ_P 12.9 (**16a**) и -6.3 м.д. (**16б**)], а соединения (**17**, **18**) – в виде смеси диастереомеров в соотношении $\sim 1 : 1$ [$(\delta_P -2.4 (d_1) \text{ и } -2.7 \text{ м.д. } (d_2) (\mathbf{17}), \delta_P -2.3 (d_1) \text{ и } -4.1 \text{ м.д. } (d_2) (\mathbf{18})$].



Продукты реакций охарактеризованы методами спектроскопии ЯМР и ИКС, данные которых хорошо согласуются с предложенными структурами. Строение соединения (**17a**) подтверждено также методом РСА (рис. 10).

Обнаружено также, что 2-R-бензо[*d*]-1,3,2-оксазафосфорин-8-оны (**15a**, **б**) способны вступать в реакцию с бис(2,2,3,3-тетрафторпропиловым) эфиром 4-хлорбензилиденмалоновой кислоты. Взаимодействие протекает в мягких условиях, с высокой регио- и стереоселективностью и приводит к образованию бензо[*d*]-1,2-азафосфеинов (**19a**, **б**) [δ_P 24.1 (d_1) и δ_P 25.0 м.д. (d_2) (**19a**), δ_P 20.2 (d_1) и δ_P 20.1 м.д. (d_2) (**19б**)].

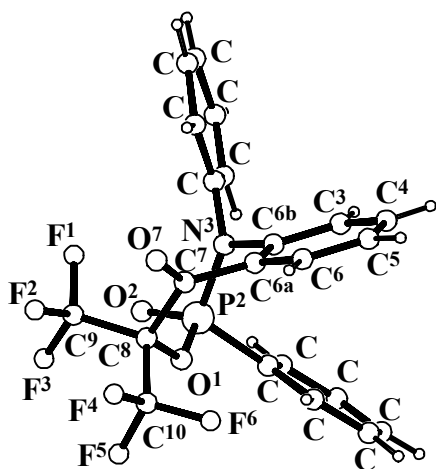
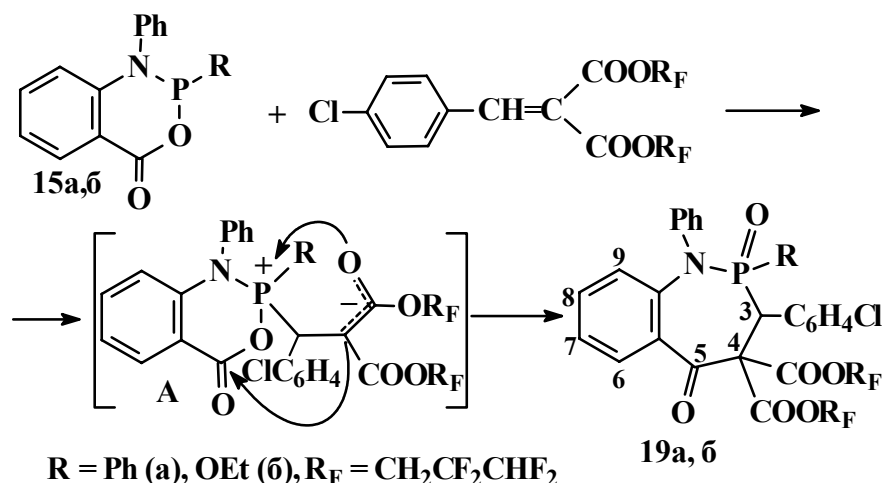


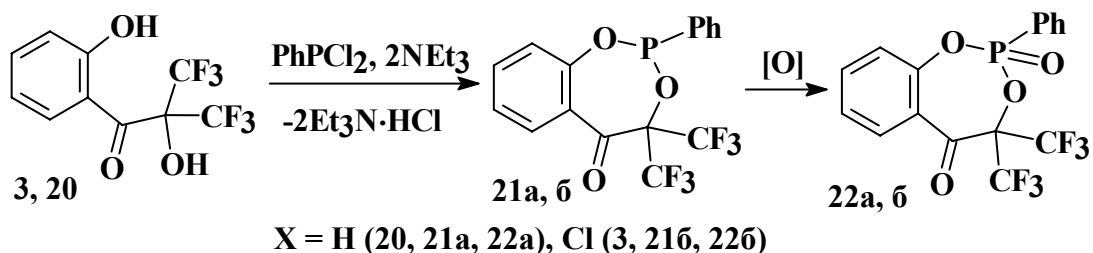
Рис. 10. Геометрия фосфеина (**16a**).

Реакция, по-видимому, протекает по схеме, включающей нуклеофильную атаку фосфора на β -атом углерода иденового производного с образованием биполярного иона (А), дальнейшая стабилизация которого осуществляется путем нуклеофильного замещения у sp^2 -гибридного атома углерода фосфоринового цикла с возникновением новой связи C–C и образованием 1,2-азафосфеинов (**19a**, **б**). Строение соединений (**19a**, **б**) доказано методами ЯМР ^1H , ^{13}C , $^{13}\text{C}\{-^1\text{H}\}$, ^{19}F , ^{31}P и ИКС, а также масс-спектрометрией электронного удара.

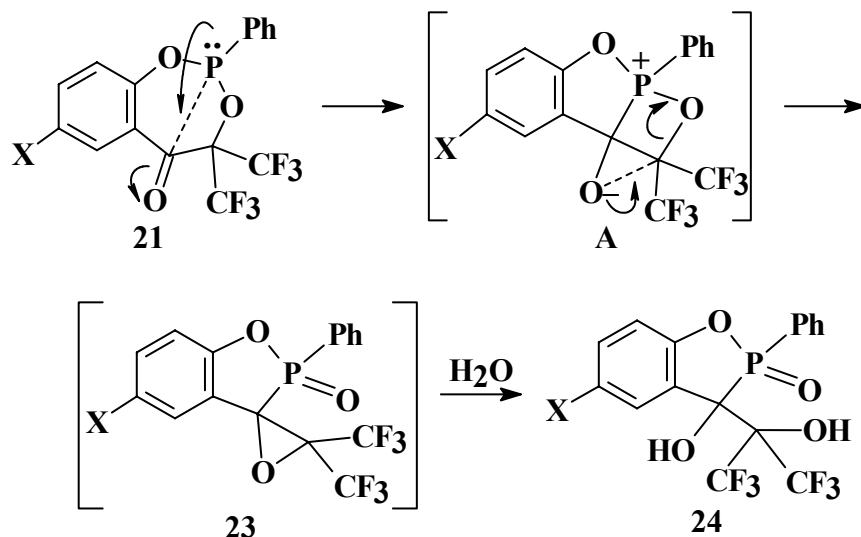


4. Синтез и реакции 4,5-дигидро-4,4-бис(трифторметил)-2,5-диоксо-2-фенил-бензо[d]-1,3,2-диоксафосфеинов с соединениями, содержащими активированные кратные связи

Производные трехвалентного фосфора являются ключевыми в синтезе разнообразных фосфорорганических соединений с различной координацией атома Р и проявляют в большинстве случаев выраженные нуклеофильные свойства. Введение атома фтора в соединения трехвалентного фосфора практически всегда приводит к изменению свойств полученных производных по сравнению с их нефторированными аналогами, хотя, как правило, атом F в таких производных не является реакционным центром. Так, нам удалось синтезировать такие циклические производные Р(III), в которых атом фосфора включен в семичленный цикл, а в γ -положении к нему расположены активированная карбонильная группа и трифторметильные заместители. Новые Р-гетероциклы были получены фосфорилированием фторированных гидроксикетонов (**3**, **20**) производными Р(III) в присутствии триэтиламина. Бензофосфепиноны (**21a, б**) довольно устойчивы в инертной атмосфере, но при длительном воздействии кислорода воздуха могут окисляться до $\sigma^5\lambda^4$ -фосфепинов (**22a, б**).



Кроме того, исследования показали, что бензофосфепиноны (**21a, б**) способны к внутримолекулярному превращению под действием температуры или при длительном выдерживании в инертной атмосфере. По-видимому, в результате атаки атома фосфора на углерод эндоциклической карбонильной группы возникает биполярный ион (А), стабилизация которого приводит к спирановой структуре (**23a**, $\delta_{\text{P}} 65.1$ м.д.), (**23б**, $\delta_{\text{P}} 63.0$ м.д.).



Однако попытка выделения оксирана (**23a**) приводит к его гидролизу до соединения (**24a**), которое имеет интенсивное поглощение в ИК спектре в области гидроксильных групп ($3074, 2798 \text{ см}^{-1}$). Анализ данных ЯМР спектроскопии и РСА (рис. 11) позволяет также заключить, что образуется диол (**24a**). Очевидно, соединение (**23a**) является гидролитически весьма неустойчивым.

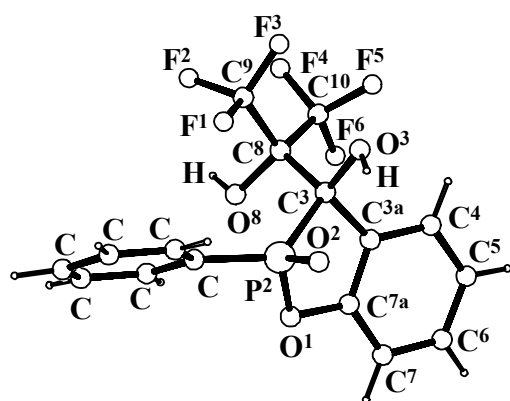
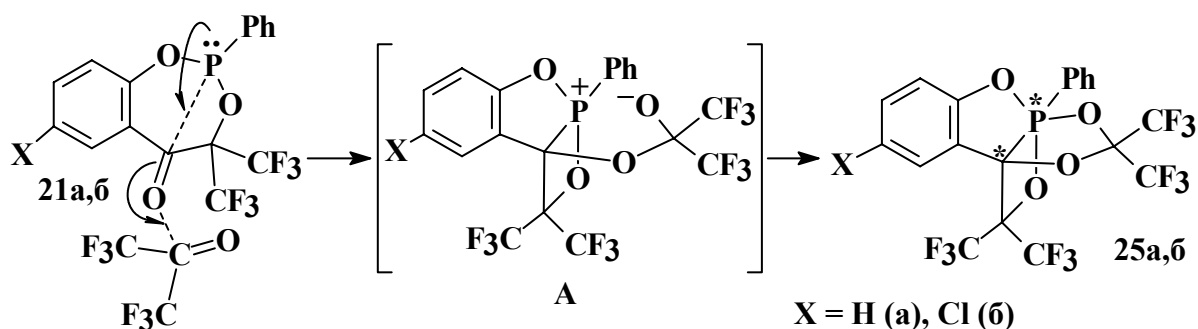


Рис. 11. Геометрия фосфепина (**24a**).

Особый интерес представляет исследование химических свойств новых Р-гетероциклов (**21a, б**), а также выявление влияния структурных особенностей на синтетический результат в реакциях с карбонильными соединениями. Так, реакция фосфонитов (**21a, б**) с гексафторацетоном приводит к образованию необычных структур «пропеллерного» (фосфатранового) типа – спирофосфоранов (**25a, б**), содержащих три малых цикла, анелированных по связи фосфор–углерод. В спектре ЯМР $^{31}\text{P}\{-^1\text{H}\}$ им соответствуют сигналы с δ_{P} 9.0 (**25a**) и 11.0 м.д. (**25б**).

Строение соединений (**25a, б**) было установлено методами ЯМР ^1H и ^{13}C использованием методик DEPT, 2D COSY, HSQC, HMBC. Дискуссионным остается вопрос о механизме образования фосфатрановых структур (**25a, б**). Можно предположить, что в присутствии молекулы гексафторацетона происходит внутримолекулярная нуклеофильная атака атома фосфора на углерод эндоциклической карбонильной группы бензофосфепинона с одновременным переносом электронной плотности с атома кислорода на электрофильный атом углерода гексафторацетона. Образовавшийся в результате этого процесса биполярный ион (A) превращается в соответствующий спирофосфоран (**26a, б**).



Соединения (**25a, б**) кристаллизуются из CH_2Cl_2 и их структура была также подтверждена рентгеноструктурным анализом (рис. 12, 13). Геометрия атома фосфора молекул фосфоранов (**25a, б**) – незначительно искаженная тригональная бипирамида, в основании которой лежат три атома кислорода O^2 , O^8 и O^9 . Необычной особенностью этой молекулы является аксиальное расположение связей P^1-C^5 и P^1-C^{15} , не согласующееся с правилом апикофильности. По-видимому, аксиальное расположение связи P^1-C^5 , являющейся общей для трех малых циклов, наиболее выгодно.

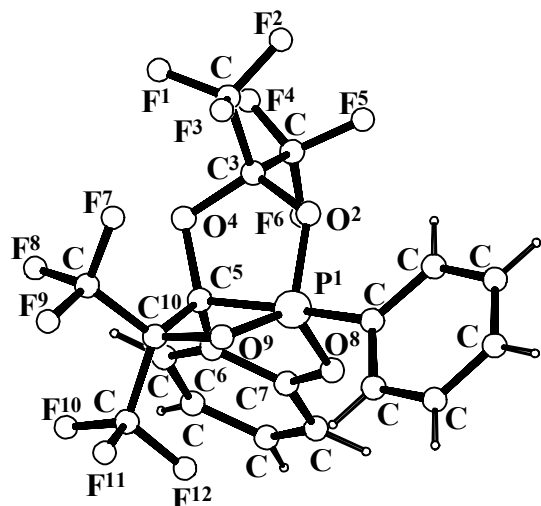


Рис. 12. Геометрия фосфорана (**25a**).

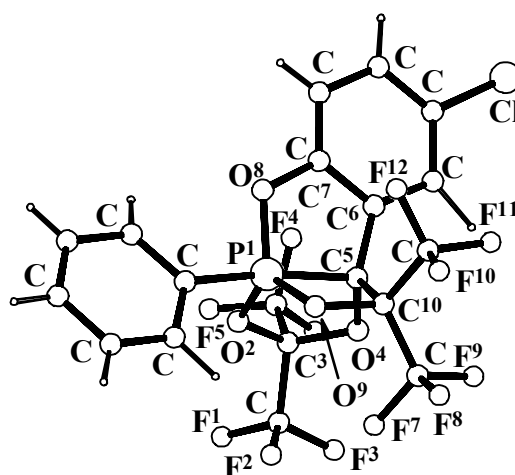
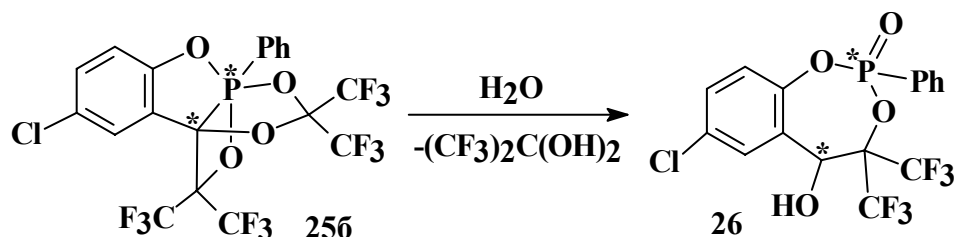


Рис. 13. Геометрия фосфорана (**25б**).

При длительном выдерживании фосфорана (**25б**) в ацетоне без предохранения от влаги воздуха происходит его гидролиз до 5-гидрокси-2-оксо-2-фенил-4,4-бис(трифторметил)бензо[*d*]-1,3,2-диксафосфеина (**26**) (δ_{P} 18.8 м.д.). При этом происходит разрыв связи $\text{P}-\text{C}$ и отщепление бис(трифторметильного) заместителя:



Взаимодействие 1,3,2-диоксафосфеинона (**21a**) с хлоралем приводит также к образованию продукта фосфатрановой природы – 3-трихлорметил-10,10-бис(трифторметил)-1-фенил-6,7-бензо-2,4,8,9-тетраокса-1-фосфатрицикло[3.3.0^{1.5}.2]-

децена (**27a**) (δ_r 4.6 м.д.). Весьма неожиданным оказалось то, что хлорзамещенный в бензофрагменте бензофосфепинон (**21b**) реагирует с хлоралем по двум направлениям. Первое направление, как и в случае фосфонита (**21a**), – образование спирофосфорана «пропеллерного» типа – фосфатрицикло[3.3.0^{1.5}.2]децена (**27b**) (δ_r 6.0 м.д.). Второе направление, которое является преимущественным, приводит к образованию бициклической спирановой структуры (**28**) (δ_r 14.8 м.д.), в которой отсутствуют трифторметильные группы. Строение соединений (**27**, **28**) подтверждено методами ЯМР ^1H , ^{31}P , ^{13}C , масс-спектрометрией высокого разрешения, а также методом рентгеноструктурного анализа (рис. 14, 15).

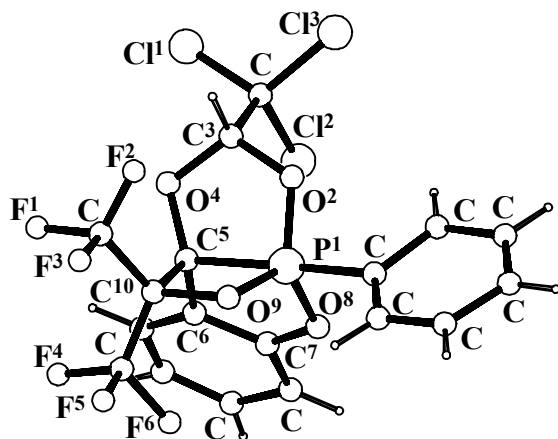


Рис. 14. Геометрия фосфорана (**27a**).

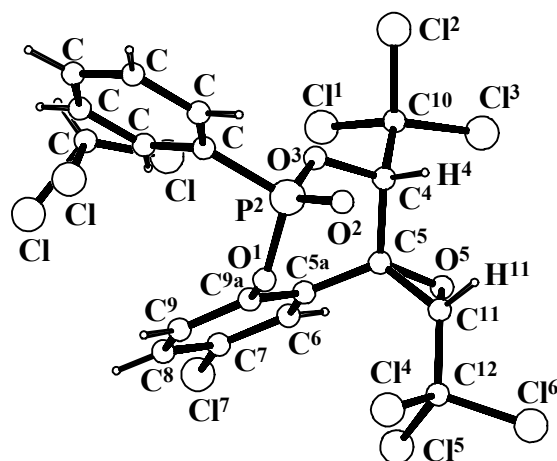
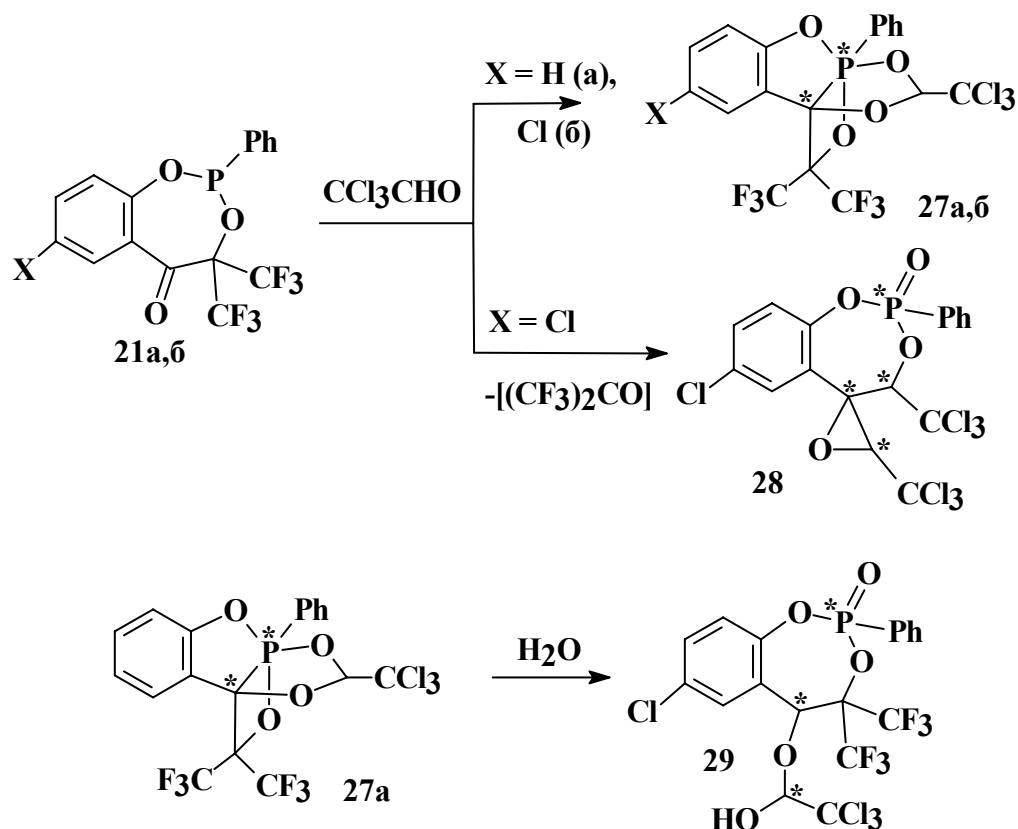


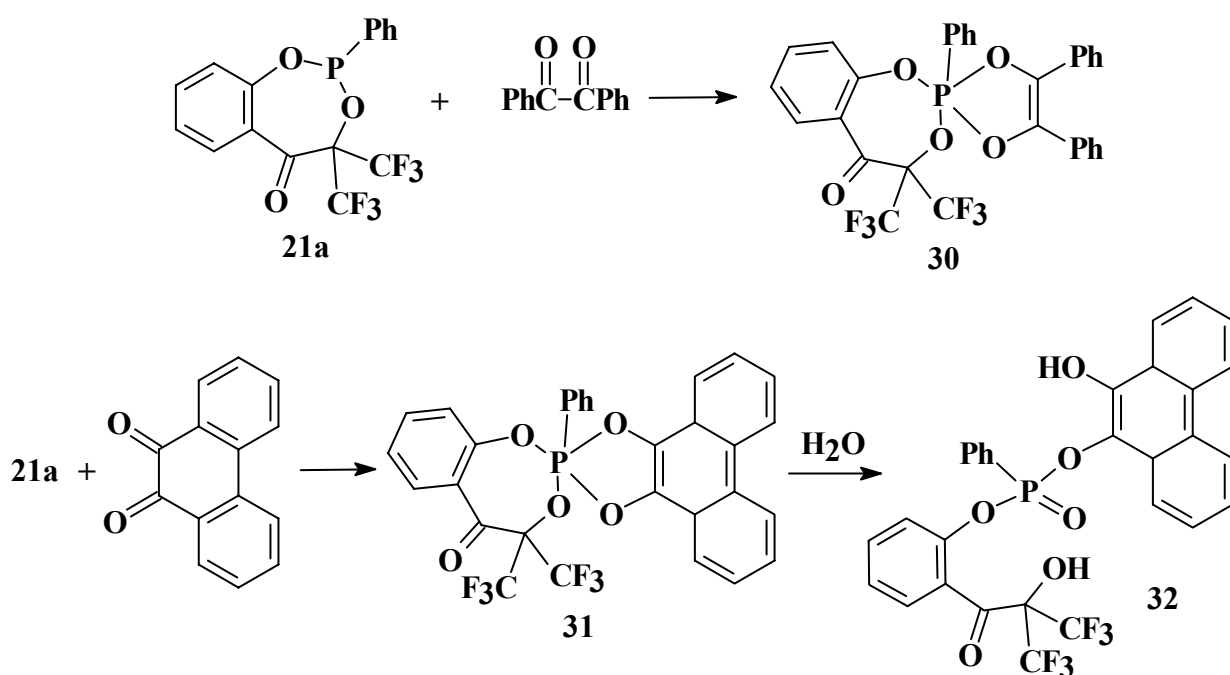
Рис. 15. Геометрия спирана (**28**).

По всей вероятности, схема образования пропеллерных структур (**27a**, **б**) аналогична таковой в реакции с гексафторацетоном. Механизм образования спирановой структуры (**28**) не ясен и является предметом отдельного исследования. Можно только предположить, что происходит образование карбена $[\text{CCl}_3\text{CH:}]$ и каким-то образом вытесняется молекула гексафторацетона. Примечательно и то, что хотя молекулы имеют четыре хиральных центра, происходит образование одного диастереомера.

При длительном выдерживании фосфорана (**27a**) в CHCl_3 без предохранения от влаги воздуха происходит его гидролиз до 2-оксо-2-фенил-4,4-бис(трифторметил)-5-О-(1'-гидрокси-2'-трихлорэтил)-бензо[*d*]-1,3,2-диоксафосфепина (**29**). В результате этого процесса происходит разрыв связи Р–С и раскрытие четырех- и пятичленных циклов.



В отличие от хлораля и гексафторацетона, взаимодействие бензофосфеинона (**21a**) с дибензоилом и фенантренхиноном приводит к образованию спирофосфоранов с семичленным циклом – 5-фосфаспиро[4.6]ундеценов-2 (**30**, δ_{P} –37.6; **31**, δ_{P} –31.9 м.д.). При этом эндоциклическая карбонильная группа фосфепинона (**21a**) не принимает участия в реакциях. При осторожном гидролизе соединения (**31**) можно получить несимметричный фосфат (**32**), в котором оба цикла раскрыты.



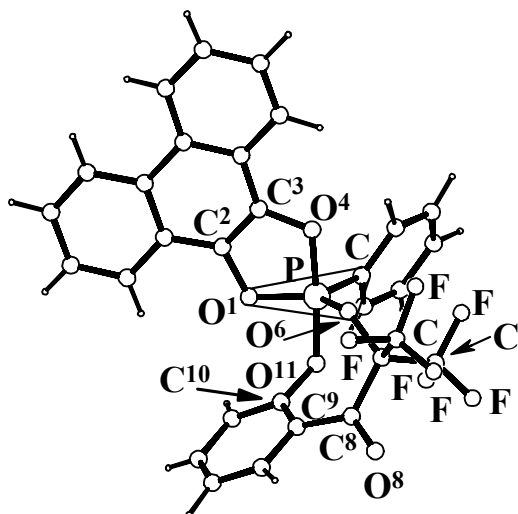


Рис. 16. Геометрия фосфорана (31).

Соединения (30-32) выделены в кристаллическом виде и охарактеризованы спектральными методами.

Структура фосфорана (31) подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (рис. 16). Геометрия атома фосфора – тригональная бипирамида, в которой диоксафосфолоновый и диоксафосфепиновый циклы расположены в аксиально-экваториальной ориентации. Конформация семичленного гетероцикла – искаженная ванна, пятичленный цикл молекулы спирофосфорана является плоским.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Впервые показано, что реакции салициловых производных фосфористой кислоты, содержащих заместитель в бензофрагменте, с гексафторацетоном и хлоралем являются удобным методом синтеза новых семичленных Р-гетероциклов – 1,3,2- и 1,4,2-диоксафосфепинов, образование которых протекает с высокой степенью регио- и стереоселективности. Установлено также, что введение донорного метильного заместителя в ароматический фрагмент 2-алкоксибензо[*d*]-1,3,2-диоксафосфорин-4-онов приводит к реализации в реакции с хлоралем двух конкурентных направлений: образованию продуктов расширения исходного цикла – 1,4,2-диоксафосфепинов, и продуктов раскрытия цикла – дихлорвинилфосфатов, дальнейшее превращение которых может приводить к циклическим винилфосфатам с отщеплением алкильного заместителя. Выявлено, что гидролиз 1,3,2-диоксафосфепинов позволяет получать труднодоступные фторированные гидроксикетоны.

2. Реакцией фосфорилирования триметилсилильных производных гидроксиникотиновой и гидроксипиколиновой кислот алкилдихлорфосфитами впервые получены 1,3,2-диоксафосфорино[4,5-*b*]пиридин-8(8*H*)-оны и 1,3,2-диоксафосфорино[5,6-*b*]пиридин-4(4*H*)-он. Найдено, что взаимодействие полученных фосфоринопиридинов с гексафторацетоном приводит к образованию новых Р-гетероциклов – 1,3,2-диоксафосфепинопиридинов. Выявлено, что 2-метокси-1,3,2-диоксафосфепино[4,5-*b*]пиридин-8(8*H*)-он проявляет склонность к переносу алкильного заместителя от атома фосфора к атому азота с образованием после гидролиза ациклического производного пиридинона. Показано, что гидролиз 1,3,2-диоксафосфепинопиридинов приводит к образованию функционально замещенных гидроксикетонов, которые в дальнейшем могут быть использованы в синтез новых Р-гетероциклов. Обнаружено также, что в реакции 2-фенил-1,3,2-диоксафосфорино[4,5-*b*]пиридин-8(8*H*)-она с этиловым эфиром бензоилмуравьиной кислоты происходит окисление исходного фосфорина в фосфонат.

3. Установлено, что впервые полученные бензо[*d*]-1,3,2-оксазафосфориноны реагируют с гексафторацетоном, этиловыми эфирами бензоилмуравьиной и пировиноградной кислот по пути расширения шестичленного цикла до семичленного с образованием 1,3,2-оксазафосфепинов с высокой степенью региоселективности. Взаимодействие бензо[*d*]-1,3,2-оксазафосфоринонов с бис(2,2,3,3-тетрафторпропиловым) эфиром 4-хлорбензилиденмалоновой кислоты позволяет получать новые функционально замещенные гетероциклы – 1,2-азафосфепины.
4. Разработан метод синтеза нового класса производных трехвалентного фосфора – 4,5-дигидро-2-фенил-4,4-бис(трифторметил)бензо[*d*]-1,3,2-диоксафосфепин-5-онов, которые содержат активированную карбонильную группу в γ -положении к атому фосфора (III). Выявлена необычная особенность таких систем – достаточная устойчивость, граничащая со склонностью к внутримолекулярным процессам циклизации.
5. Обнаружено, что 4,5-дигидро-2-фенил-4,4-бис(трифторметил)бензо[*d*]-1,3,2-диоксафосфепин-5-оны, способны к реализации самых разнообразных превращений под действием реагентов с активированными кратными связями, в частности к образованию спирофосфоранов «пропеллерного» или фосфатранового типа в реакциях с гексафторацетоном и хлоралем. Выявлено, что реакция хлорзамещенного в бензофрагменте 1,3,2-диоксафосфепин-5-она с хлоралем протекает по двум направлениям: по пути образования спирофосфорана и по пути образования фосфепина, сочлененного с эпоксидным циклом в 5 положении. Методом рентгеноструктурного анализа установлена необычное расположение связей в фосфатрановых структурах, не согласующееся с правилом апиофильности. Гидролиз таких производных протекает с разрывом связи Р–С и образованием 5-гидроксифосфепинов.
6. Установлено, что взаимодействие 4,5-дигидро-2-фенил-4,4-бис(трифторметил)-бензо[*d*]-1,3,2-диоксафосфепин-5-она с объемными молекулами фенантренхинона и дибензоила протекает без участия карбонильной группы первого с образованием спирофосфоранов с семичленным циклом – производных 5-фосфаспиро[4.6]ундецен-2.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ ИЗЛОЖЕНО В СЛЕДУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЯХ:

1. Губайдуллин А.Т. Получение и пространственная структура 2-[1-(3-хлорфенил)-2,2,2-трифторэтокси]-2,5-диоксо-3-трихлорметил-6,7-бензо-1,4,2-диоксафосфепина / А.Т.Губайдуллин, Л.М.Бурнаева, В.Ф.Миронов, И.А.Литвинов, Ю.Ю.Которова (Ю.Ю.Борисова), Г.А.Ивкова, Е.И.Горюнов, И.В.Коновалова, Т.А.Мастрюкова // Ж. общ. химии. – 2004. – Т. 74, № 12. – С. 1973-1980.
2. Миронов В.Ф. Особенности реакции 2-метокси-1,3,2-диоксафосфорино[4,5-*b*]пиридин-4(4Н)-она с гексафторацетоном / В.Ф.Миронов, Л.М.Бурнаева, И.А.Литвинов, Ю.Ю.Которова (Ю.Ю.Борисова), А.Б.Добрынин, Р.З.Мусин, И.В.Коновалова // Изв. Акад. Наук. Сер. хим., 2004. № 8. – С. 1640-1646.
3. Которова Ю.Ю.(Борисова Ю.Ю.) Получение и пространственная структура 2-алкокси-2,8-диоксо-9,9-бис(трифторметил)-7(8)-хлорбензо[*d*]-1,3,2-диоксафосфе-

пинов. Влияние фторсодержащих фрагментов на кристаллическую упаковку / Ю. Ю. Которова, А.Т.Губайдуллин, В.Ф.Миронов, Л.М.Бурнаева, А.Б.Добрынин, Р.З.Мусин, И.А.Литвинов, И.В.Коновалова // Ж. общ. химии. – 2006. – Т. 76, № 3. – С. 459-469.

4. Которова Ю.Ю. (Борисова Ю.Ю.) Особенности взаимодействия циклических производных гидроксиникотиновой кислоты с гексафторацетоном / Ю.Ю.Которова, В.Ф.Миронов, Л.М.Бурнаева, И.В.Коновалова // Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов: сб. науч. тр. под ред. А.П.Кривенько. – Саратов: Научная книга, 2004. – С. 152.

5. Которова Ю.Ю. (Борисова Ю.Ю.) Циклические фосфорилированные производные салициловой и никотиновой кислот. Синтез и реакции / Ю.Ю.Которова, Л.М.Бурнаева, В.Ф.Миронов, И.В.Коновалова // Успехи в химии и химической технологии: сб. науч. тр. – М. : Изд-во РХТУ им. Д. И. Менделеева, 2004. – Т. XVIII, № 4(44). – С. 112-116.

6. Бурнаева Л. М. Синтез фосфорсодержащих гетероциклов на основе салицилизацианитофосфита и (О,О-диалкиларилфосфонатов / Л.М.Бурнаева, В.Ф.Миронов, И.В.Коновалова, Г.А.Ивкова, Ю.Ю.Которова (Ю.Ю.Борисова) // Тезисы докладов III Всероссийской конференции молодых ученых «Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии». – Саратов, 2001. – С. 87.

7. Которова Ю.Ю. (Борисова Ю.Ю.) 2-Алкокси-6-хлорбензо[е]-1,3,2-диоксафосфорин-4-он. Синтез и реакции с карбонильными соединениями / Ю.Ю.Которова, Л.М.Бурнаева, А.Б.Добрынин, В.Ф.Миронов, И.В.Коновалова // Тезисы докладов III Научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра КГУ «Материалы и технологии XXI века». – Казань, 2003. – С. 49.

8. Которова Ю.Ю. (Борисова Ю.Ю.) Синтез новых фосфорсодержащих гетероциклов взаимодействием 2-Р-6-хлорбензо[д]-1,3,2-диоксафосфорин-4-онов с хлоралем и гексафторацетоном / Ю.Ю.Которова, Л.М.Бурнаева, Г.А.Ивкова, В.Ф.Миронов, И.В.Коновалова // Тезисы докладов XIII Российской студенческой научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». – Екатеринбург, 2003. – С. 316.

9. Бурнаева Л.М. Замещенный азабензо-1,3,2-диоксафосфоринан. Получение и реакции с гексафторацетоном / Л.М.Бурнаева, В.Ф.Миронов, А.Т.Губайдуллин, Г.А.Ивкова, Ю.Ю.Которова (Ю.Ю.Борисова), И.А.Литвинов, И.В.Коновалова // Тезисы докладов XVII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. – Казань, 2003. – С. 165.

10. Burnaeva L.M. The new heterocycles containing phosphorus on the basis of salicylic acid substituted derivatives / L.M.Burnaeva, V.F.Mironov, Yu.Yu.Kotorova (Yu.Yu. Borisova), A.T.Gubaidullin, A.B.Dobrynin, I.A.Litvinov, I.V.Konovalova // Abstracts of the International Conference Dedicated to 50th Anniversary of A.N.Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds (INEUS) «Modern trends in organoelement and polymer chemistry». – Moscow, 2004. – P. 42.

11. Которова Ю.Ю. (Борисова Ю.Ю.) Новые фосфорсодержащие гетероциклы на основе производных салициловой и никотиновой кислот. Синтез и реакции / Ю.Ю.

Которова, В.Ф.Миронов, Л.М.Бурнаева, И.В.Коновалова // Тезисы докладов VII Молодежной научной школы-конференции по органической химии. – Екатеринбург, 2004. – С. 37.

12. Burnaeva L.M. The reaction of 2-R-8-azabenz[e]-dioxaphosporinanes with hexafluoroacetone / L.M.Burnaeva, V.F.Mironov, Yu.Yu.Kotorova (Yu.Yu.Borisova), I.A.Litvinov, A.B.Dobrynin, I.V.Konovalova, A.N.Pudovik // Abstracts of the 16th International Conference on Phosphorus Chemistry. – Birmingham (UK), 2004. – P. 116.

13. Которова Ю.Ю. (Борисова Ю.Ю.) Реакции пиридо[4,5-*b*]-фосфоринов с некоторыми карбонильными соединениями / Ю.Ю.Которова, В.Ф.Миронов, Л.М.Бурнаева, И.В.Коновалова // Тезисы докладов V Научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра КГУ «Материалы и технологии XXI века». – Казань, 2005. – С. 56.

14. Которова Ю.Ю. (Борисова Ю.Ю.) Замещенные оксазафосфориноны. Синтез и реакции / Ю.Ю.Которова, В.Ф.Миронов, Л.М.Бурнаева, И.В.Коновалова // Тезисы докладов VIII Молодежной научной школы-конференции по органической химии. – Казань, 2005. – С. 334.

15. Kotorova Yu.Yu. (Borisova Yu.Yu.). The pyrido[4,5-*b*]phosphepines. Synthesis and some properties / Yu.Yu.Kotorova, V.F.Mironov, L.M.Burnaeva, I.V.Konovalova // Abstracts of the 4th Fourth International Youth Conference on Organic Synthesis. – St. Petersburg, 2005. – P. 167.

16. Kotorova Yu.Yu. (Borisova Yu.Yu.) The 1,3,2-dioxaphosphorino[4,5-*b*] pyridine-4(4*H*)-ones. Synthesis and some properties / Yu.Yu.Kotorova, V.F.Mironov, L.M. Burnaeva, I.V.Konovalova // Abstracts of the First International Symposium «Advances in Science for Drug Discovery». – St.-Petersburg, 2005. – P. 36.

17. Borisova Yu.Yu. Nitrogen-containing heterocycles from phosphorylated derivatives of hydroxynicotinic acid / Yu.Yu.Borisova, V.F.Mironov, L.M.Burnaeva, N.K. Amerkhanova, I.V.Konovalova // Abstracts of the III International Conference on «The Chemistry and Biological Activity of Nitrogen-Containing Heterocycles». – Chernogolovka, 2006. – V. 2 – P. 48.

18. Borisova Yu.Yu. Reactions 2-R-benzo[*d*]-1,3,2-oxazaphosphorin-6-ones with compounds containing activated multiple bond / Yu.Yu.Borisova, V.F.Mironov, L.M. Burnaeva, N.K.Amerkhanova, I.V.Konovalova // Abstracts of the III International Conference on «The Chemistry and Biological Activity of Nitrogen-Containing Heterocycles». – Chernogolovka, 2006. – V. 2 – P. 50.

19. Борисова Ю.Ю. Синтез и реакции 2-фенил-4,4-бис(трифторметил)бензо[*d*]-1,3,2-диоксафосфепин-5-она с карбонильными соединениями, активированными электроноакцепторными заместителями / Ю.Ю.Борисова, В.Ф.Миронов, Л.М. Бурнаева, И.В.Коновалова, Д.Б.Криволапов, И.А.Литвинов // Тезисы докладов Международной конференции по органической химии «Органическая химия от Бутлерова и Бейльштейна до современности». – С.-Петербург, 2006. – С. 481.